

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-325169

(43)Date of publication of application : 10.12.1996

(51)Int.Cl.

C07B 59/00
A61K 49/00
A61K 51/00
C07H 5/02
// C07M 5:00

(21)Application number : 07-335025

(71)Applicant : NKK CORP

(22)Date of filing : 22.12.1995

(72)Inventor : OSAKI KATSUHIKO
YAMAZAKI SHIGEKI
ENDOU YOSHITAKE
KADOWAKI TAKUYA
TOMOI MASAO

(30)Priority

Priority number : 07 71526 Priority date : 29.03.1995 Priority country : JP

(54) PRODUCTION OF ORGANIC COMPOUND LABELED WITH FLUORINE RADIOISOTOPE

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce a [18F]-labeled organic compound in high yield and at a low cost while keeping high collection efficiency of a [18F]-fluoride ion by using a phosphonium resin.

CONSTITUTION: A labeled organic compound of the formula 18FR is produced by (A) contacting a below mentioned resin with a [18F]-fluoride ion-containing water to collect a [18F]-fluoride ion on the resin, (B) activating the collected [18F]-fluoride ion by contacting the resin with the first polar neutral solvent and (C) contacting the treated resin with a solution containing a substrate of the formula XR (X is a nucleophobic leaving group; R is an alicyclic or an aromatic hydrocarbon group) dissolved in the second polar neutral solvent to react the substrate with [18F]-fluoride ion. The resin used in the process A is expressed by the formula [the ring P is a crosslinked alkylstyrene halide- styrene copolymer carrier; Y is an alkyl; Z is a counter ion; (n) is an integer of 1-7] and the content of the phosphonium salt is 0.5-1.6mmol/g. Further, at least one of the solvents is preferably acetonitrile.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.11.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration] dismissal

[Date of final disposal for application] 24.09.2003

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-325169

(43) 公開日 平成8年(1996)12月10日

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| (51) Int. Cl. ⁶ C07B 59/00 A61K 49/00 51/00 C07H 5/02 // C07M 5:00 | 識別記号 7419-4H | F I C07B 59/00 A61K 49/00 C07H 5/02 A61K 49/02 C C |
| 審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全13頁) | | |
| (21) 出願番号 特願平7-335025 (22) 出願日 平成7年(1995)12月22日 (31) 優先権主張番号 特願平7-71526 (32) 優先日 平7(1995)3月29日 (33) 優先権主張国 日本 (J P) | (71) 出願人 000004123 日本鋼管株式会社 東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 (72) 発明者 大崎 勝彦 東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日 本鋼管株式会社内 (72) 発明者 山崎 茂樹 東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日 本鋼管株式会社内 (72) 発明者 遠藤 善丈 東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日 本鋼管株式会社内 (74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 | 最終頁に続く |

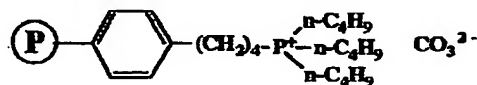
(54) 【発明の名称】 フッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 高い [¹⁸F] フッ化物イオンの捕集率を維持しつつ、収率が高く且つ経済的な¹⁸F 標識有機化合物の製造方法を提供する。

【構成】 下式で示され且つホスホニウム塩の含有量が 0.5ないし 1.6 mmol/g の範囲内である樹脂に [¹⁸F] フッ化物イオン含有水を接触させて、樹脂に [¹⁸F] フッ化物イオンを捕集させる。次に、樹脂にアセトニトリルを接触させて [¹⁸F] フッ化物イオンを活性化する。樹脂に 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル-β-D-マンノピラノースをアセトニトリルに溶解した溶液を接触させて [¹⁸F] フッ化物イオンと反応させて [¹⁸F]-2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースを得る。

【化1】



Ⓟ は、架橋プロモブチルスチレン-スチレン共重合担体を示す。

【特許請求の範囲】

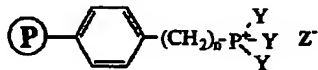
【請求項1】下式で示されるフッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法であって、



(式中、Rは脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基である)

下式で示され且つホスホニウム塩の含有量が0.5ないし1.6mmol/gの範囲内である樹脂に ^{18}F フッ化物イオン含有水を接触させて、前記樹脂に ^{18}F フッ化物イオンを捕集させる工程、

【化1】



Ⓟ は、架橋ハロゲン化アルキル
スチレン-スチレン共重合担体

(式中、Yはアルキル基を表し、Zは対イオンを表し、nは1ないし7の整数を表す)

前記樹脂に第1極性中性溶媒を接触させて前記 ^{18}F フッ化物イオンを活性化する工程、および、
前記樹脂に下式で示される基質を第2極性中性溶媒に溶解した溶液を接触させて前記基質および ^{18}F フッ化物イオンを反応させる工程

X-R

(式中、Xは離核性脱離基を表し、Rは上記と同じ意味を示す)を具備することを特徴とするフッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法。

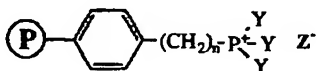
【請求項2】樹脂をカラムに充填した状態で使用する請求項1記載のフッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法。

【請求項3】離核性脱離基Xが、Rが脂環式炭化水素基である場合にはトリフレート基であり、Rが芳香族炭化水素基である場合にはニトロ基またはトリフレート基である請求項1記載のフッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法。

【請求項4】 ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法であって、

下式で示され且つホスホニウム塩の含有量が0.5ないし1.6mmol/gの範囲内である樹脂に ^{18}F フッ化物イオン含有水を接触させて、前記樹脂に ^{18}F フッ化物イオンを捕集させる工程、

【化2】



Ⓟ は、架橋ハロゲン化アルキル
スチレン-スチレン共重合担体

(式中、Yはアルキル基を表し、Zは対イオンを表し、

nは1ないし7の整数を表す)

前記樹脂に第1極性中性溶媒を接触させて前記 ^{18}F フッ化物イオンを活性化する工程、および、
前記樹脂に1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル-β-D-マンノピラノースを第2極性中性溶媒に溶解した溶液を接触させて ^{18}F フッ化物イオンと反応させる工程を具備することを特徴とする ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法。

10 【請求項5】樹脂をカラムに充填した状態で使用する請求項4記載の ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法。

【請求項6】第1極性中性溶媒および第2極性中性溶媒の少なくとも一方がアセトニトリルである請求項4記載の ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法。

【発明の詳細な説明】

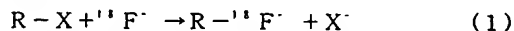
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、フッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】医療用画像診断技術の一つであるポジトロン断層検査法で使用されるポジトロン放射断層撮影(Positron Emission Tomography) (以下、PETという)システムにおいて、フッ素放射性同位元素標識有機化合物(以下、 ^{18}F 標識有機化合物という)が利用されている。

【0003】従来、 ^{18}F 標識有機化合物 $\text{R}-^{18}\text{F}$ は、次式(1)で表される求核置換反応を利用して製造される。



この反応において、 ^{18}F フッ化物イオン($^{18}\text{F}^-$)は、 ^{18}O -濃縮水をターゲットとして陽子ビームを照射することにより、 ^{18}F フッ化物イオン含有水として得ることができる。しかし、濃縮水は高価であるため ^{18}F フッ化物イオン含有水から ^{18}O -濃縮水を回収し、再利用することが必要である。

【0004】装置化のための ^{18}O -濃縮水の回収を考慮した ^{18}F 標識有機化合物の合成方法として次のような方法が報告されている。

(1) Appl. Radiat. Isot. Vol. 41, No. 1, pp. 49-55 (1990)

^{18}F フッ化物イオン含有水を陰イオン交換樹脂に通して一旦 ^{18}F フッ化物イオンを捕集して、 ^{18}O -濃縮水を回収する。次に、陰イオン交換樹脂に捕集された ^{18}F フッ化物イオンを、炭酸カリウムを含む水溶液により溶離する。その後、相間移動触媒としてアミノポリエーテル(クリプトフィックス222)を加え、蒸発乾固することにより ^{18}F フッ化物イオンを活性化する。この残渣に基質 $\text{R}-\text{X}$ を含んだ溶液を加えて求核置

換反応を行なわせる。この方法によれば、捕集率 $>95\%$ 、反応収率 $40-55\%$ 、合成時間 $<1h$ であると報告されている。

(2) J. Labelled Compd. Radipha. 26 (1989)

$[^1F]$ フッ化物イオン含有水を、4-アミノピリジニウム樹脂に通して $[^1F]$ フッ化物イオンを捕集し、 ^{18}O -濃縮水を回収する。その後、この $[^1F]$ フッ化物イオンを捕集した樹脂にアセトニトリルあるいはジメチルスルホキシドを通すことにより、 $[^1F]$ フッ化物イオンを活性化した。次に、この樹脂に、基質 $R-X$ を含んだ溶液を数回往復させて求核置換反応を行う。この方法によれば、捕集率 $75-90\%$ 、基質が脂肪族の場合の反応収率 $40-65\%$ 、基質が芳香族の場合の反応収率 $20-35\%$ であることが報告されている。

【0005】この方法で使用されている4-アミノピリジニウム樹脂とは、4-(N, N-ジアルキル)アミノピリジンとクロロメチルポリスチレン：ジビニルベンゼンコポリマー（いわゆる「メリフィールド樹脂」）とをアセトニトリル中で加熱することにより合成される。

【0006】(3) Nucl. Med. Bio. Vol. 17, No. 3, pp. 273-279 (1990)

$[^1F]$ フッ化物イオン含有水を上述の4-アミノピリジニウム樹脂と繊維状陽イオン交換樹脂の混合床に通して $[^1F]$ フッ化物イオンを捕集させ、 ^{18}O -濃縮水を回収する。その後、アセトニトリルをこの混合床に通すことにより $[^1F]$ フッ化物イオンを活性化させる。次いで、活性化された $[^1F]$ フッ化物イオンを捕集した混合床に基質 $R-X$ を含んだ溶液を通して、求核置換反応を行う。この方法によれば、4-アミノピリジニウム樹脂および繊維状陽イオン交換樹脂の混合比が4:1であるとき、捕集率約 66% 、反応収率約 77% であり、4-アミノピリジニウム樹脂および繊維状陽イオン交換樹脂の混合比が6:1のとき、捕集率約 95% 、反応収率約 61% 、合成時間40分であることが報告されている。ここで、使用されている4-アミノピリジニウム樹脂は、4-(4-メチル-1-ピペリジノ)ピリジンとクロロメチルポリスチレン：2%架橋ジビニルベンゼンコポリマービーズ（いわゆる「メリフィールド樹脂」）（塩素含有量1.2等量/g）とをアセトニトリル中で加熱して合成したものであることが明記されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述の方法(1)によれば、反応操作の手順が多く、合成に長時間かかるため、その間に ^{18}F が崩壊（半減期：109.7分）してしまい、 ^{18}F 標識化合物の収量が低くなる。また、相間移動触媒に毒性があるアミノポリエーテルが使用されている。このため、注射薬として使用する

にはその毒性が問題となり、アミノポリエーテルの除去操作が必要となる。

【0008】これに対して、上述の方法(2)および(3)は、相間移動触媒に上述のように4-アミノピリジニウム樹脂を使用しているため、活性基であり、有毒な4-アミノピリジニウムは系外に流出することがない。また、蒸発乾固やアミノポリエーテルの除去の必要が無いため、方法(1)に比べて工程数を軽減し、合成時間を短縮することができる。

【0009】方法(2)および(3)では、4-アミノピリジニウム樹脂に基質を含む極性溶液（以下、基質含有極性溶液という）を十分に接触させる必要がある。このため、4-アミノピリジニウム樹脂をカラム容器に充填し、このカラム容器に基質含有極性溶液を通して、例えば、方法(2)では、基質含有極性溶液をカラム内で数回往復させている。一方、方法(3)は、カラム容器の形状を改良し、基質含有極性溶液をカラムに1回通している。

【0010】しかしながら、メリフィールド樹脂は、上述の(3) Nucl. Med. Bio. Vol. 17, No. 3, pp. 273-279 (1990)に記載されているように、塩素原子の含有量が約 1.2mmol/g である。従って、このメリフィールド樹脂を用いて調製された4-アミノピリジニウム樹脂のピリジニウム塩の含有量は、約 1.2mmol/g になる。ピリジニウム塩は親水基であるため、この4-アミノピリジニウム樹脂は親水性が高く、極性が高い溶媒で膨潤を起こす。一方、極性が低い溶媒を通した場合には樹脂は収縮を起こす。

【0011】このように4-アミノピリジニウム樹脂は溶媒の極性に応じて膨潤状態が変化する。カラムに充填した樹脂が膨潤を起こすと、このカラムに溶液を通す際に背圧が高くなり、流動性が悪化する。一方、樹脂が収縮を起こすと、カラム効率の低下を引き起こす。

【0012】上述の文献(3)では、4-アミノピリジニウム樹脂の流動特性を改善するために、繊維状陽イオン交換樹脂をカラムに添加している。しかし、繊維状陽イオン交換樹脂の添加により、製造コストが高くなる。また、繊維状陽イオン交換樹脂の配合割合を低く、すなわち4-アミノピリジニウム樹脂の配合割合を高くし、 $[^1F]$ フッ化物イオンの捕集率を高くすると、基質との反応に寄与しない $[^1F]$ フッ化物イオンが結合した樹脂の比率が高くなり、反応収率が低下する欠点がある。

【0013】以上説明したように、従来の方法(1)～(3)は何れも十分に高い収率で ^{18}F 標識有機化合物の製造を行うことができない。本発明は、かかる点に鑑みてなされたものであり、高い $[^1F]$ フッ化物イオンの捕集率を維持しつつ、収率が高く且つ経済的な ^{18}F 標識

有機化合物の製造方法を提供する。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明は、第1に、下式で示されるフッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法であって、

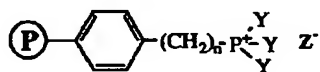
$^{18}\text{F}-\text{R}$

(式中、Rは脂環式炭化水素基または芳香族炭化水素基である)

下式で示され且つホスホニウム塩の含有量が0.5ないし1.6mmol/gの範囲内である樹脂に ^{18}F フッ化物イオン含有水を接触させて、前記樹脂に ^{18}F フッ化物イオンを捕集させる工程、

【0015】

【化3】



【P】は、架橋ハロゲン化アルキルスチレン-スチレン共重合担体

【0016】(式中、Yはアルキル基を表し、Zは対イオンを表し、nは1ないし7の整数を表す)

前記樹脂に第1極性中性溶媒を接触させて前記 ^{18}F フッ化物イオンを活性化する工程、および、前記樹脂に下式で示される基質を第2極性中性溶媒に溶解した溶液を接触させて前記基質および ^{18}F フッ化物イオンを反応させる工程

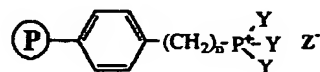
X-R

(式中、Xは離核性脱離基を表し、Rは上記と同じ意味を示す)を具備することを特徴とするフッ素放射性同位元素標識有機化合物の製造方法を提供する。

【0017】また、本発明は、第2に、 ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法であって、下式で示され且つホスホニウム塩の含有量が0.5ないし1.6mmol/gの範囲内である樹脂に ^{18}F フッ化物イオン含有水を接触させて、前記樹脂に ^{18}F フッ化物イオンを捕集させる工程、

【0018】

【化4】



【P】は、架橋ハロゲン化アルキルスチレン-スチレン共重合担体

【0019】(式中、Yはアルキル基を表し、Zは対イオンを表し、nは1ないし7の整数を表す)

前記樹脂に第1極性中性溶媒を接触させて前記 ^{18}F フッ化物イオンを活性化する工程、および、前記樹脂に1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリ

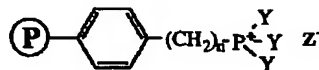
フルオロメタンスルホンル-β-D-マンノピラノースを第2極性中性溶媒に溶解した溶液を接触させて ^{18}F フッ化物イオンと反応させる工程を具備することを特徴とする ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースの製造方法を提供する。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。本発明で使用する樹脂(以下、ホスホニウム樹脂という)は、下式に示す通りである。

【0021】

【化5】



【P】は、架橋ハロゲン化アルキルスチレン-スチレン共重合担体

(式中、Yはアルキル基を表し、Zは対イオンを表す)このホスホニウム樹脂において、ホスホニウムは炭素数1ないし7のアルキレンを介してスチレンの4位に結合している。このアルキレンは、具体的には、ブチル、ヘプチルである。ホスホニウムに結合する基Yは、フェニル基またはアルキル基であり、置換または非置換の何れでも良い。ここで、アルキル基は、例えば、炭素数が1~4個の範囲内であり、さらに具体的には、ブチルである。

【0022】対イオンZは、ホスホニウムイオンと共に塩を形成する1価もしくは2価の陰イオンであり、例えば、/炭酸イオン(CO_3^{2-}) /炭酸水素イオン(HCO_3^-) 等である。

【0023】ホスホニウム塩が結合する樹脂本体は、架橋ハロゲン化アルキルスチレン-スチレン共重合担体である。この共重合担体は、ジビニルベンゼンにより架橋して三次元構造をとっている。ジビニルベンゼンは、共重合担体の1~4重量%である。

【0024】ホスホニウム樹脂は、ホスホニウム塩を樹脂全体に対して0.5~1.6mmol/gの割合で含有する。ホスホニウム塩の含有量が1.6mmol/gを越えると、樹脂の親水性が高すぎるため、樹脂の膨潤が起こるからであり、0.5mmol/g未満の場合には、 ^{18}F フッ化物イオンの捕収率が大幅に低下する不都合を生じるからである。ホスホニウム塩の含有量は、特に1.5mmol/gが好ましい。

【0025】本発明のホスホニウム樹脂は、次のようにして合成される。まず、水にゼラチン、ホウ酸、ポリアミンスルホン-A(ジアリルアンモニウム-二酸化硫黄共重合体)および亜硝酸ナトリウムを溶解したものを水酸化ナトリウムでアルカリとし、懸濁重合用水相を調製する。次に、スチレン、4-プロモブチルスチレン、4-クロロメチルスチレンのような4-ハロゲン化アルキ

7
ルスチレンおよびジビニルベンゼンの混合物にアゾビスイソブチロニトリルを溶解して有機相を調製する。上述の水相および有機相を混合して懸濁重合により、スチレン-4-ハロゲン化アルキルスチレン架橋ポリマーを得る。

【0026】この後、スチレン-4-ハロゲン化アルキルスチレン架橋ポリマーおよびトリ-*n*-ブチルホスフィンのようなトリアルキルホスフィンを適当な溶媒中で窒素雰囲気下で加熱しながら攪拌する。冷却後、分離および洗浄し、次いで、イオン転化してホスホニウム樹脂を塩の形で得ることができる。

【0027】このホスホニウム樹脂の合成方法において、懸濁重合用の有機相を調製する際に、スチレン、4-ハロゲン化アルキルスチレンおよびジビニルベンゼンの配合割合を変更することにより、樹脂のホスホニウム塩の含有量を変更可能である。

【0028】本発明の方法では、上述のホスホニウム樹脂を用いて、¹⁹F 標識有機化合物の製造を行う。まず、¹⁹F フッ化物イオン含有水を用意する。¹⁹F フッ化物イオン含有水は、例えば、¹⁸O-濃縮水（¹⁸O H₂O）をターゲットとして陽子ビームを照射することにより、¹⁸O 酸素イオンを¹⁹F フッ化物イオンに変換して得られる。従って、¹⁹F フッ化物イオン含有水は、¹⁸O-濃縮水を含有する。

【0029】次に、必要に応じて、ホスホニウム樹脂をカラム容器に充填する。このホスホニウム樹脂を充填したカラム容器（以下、単にカラムという）に¹⁹F フッ化物イオン含有水を通す。これにより、¹⁹F フッ化物イオン含有水がホスホニウム樹脂に接触し、

¹⁹F フッ化物イオン含有水中の¹⁹F フッ化物イオンが、対イオン Z と入れ換わってホスホニウムイオンと塩を形成し、ホスホニウム樹脂に捕集される。この結果、カラムからは、¹⁹F フッ化物イオンをほとんど含有しない¹⁸O-濃縮水が流出する。この¹⁸O-濃縮水は、再び¹⁹F フッ化物イオンの生成に利用される。

【0030】この後、カラムに第1極性中性溶媒を通して、ホスホニウム樹脂に捕集された¹⁹F フッ化物イオンを活性化する。第1極性中性溶媒は、例えば、アセトアミド、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシドである。

【0031】次に、基質 X-R を第2極性中性溶媒に溶解した溶液をカラムに通し、¹⁹F フッ化物イオンと基質の反応を行わせる。基質 X-R は、離核性脱離基 X および環式炭化水素基 R からなる。環式炭化水素基 R は、置換または非置換の、脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基を包含する。脂環式炭化水素基は、例えば、シクロパラフィン残基等の同素環式脂肪族炭化水素基、または、糖残基等の複素環式脂肪族炭化水素基のいずれであっても良い。一方、芳香族炭化水素基は、例え

ば、フェニル基のような同素環式芳香族炭化水素基、または、フラン残基等の複素環式芳香族炭化水素基が挙げられる。

【0032】離核性脱離基 X は、環式炭化水素基 R に応じて適宜選択して使用される。例えば、環式炭化水素基 R が脂環式炭化水素基である場合には、離核性脱離基 X はトリフレート基（-OTf）である。一方、例えば、環式炭化水素基 R が芳香族炭化水素基である場合には、離核性脱離基 X はニトロ基またはトリフレート基である。

【0033】基質 X-R は、具体的には、1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル-β-D-マンノピラノースまたは6-ニトロピペロナルである。

【0034】基質 X-R を溶解する第2極性中性溶媒は、例えば、アセトアミド、アセトニトリルまたはジメチルスルホキシドである。基質 X-R を第2極性中性溶媒に溶解した溶液を、ホスホニウム樹脂に接触させると、基質 X-R および¹⁹F フッ化物イオンの間で上記式（1）に示す求核置換反応が起こる。その後、加水分解反応を行なわせる。反応終了後、例えば、分離精製等の後処理を行い、¹⁹F 標識有機化合物（¹⁹F-X）が得られる。

【0035】本発明の¹⁹F 標識有機化合物の製造方法の目的化合物は、例えば、¹⁹F-2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（以下、¹⁹F FDG という）である。¹⁹F FDG を製造する場合には、基質として1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル-β-D-マンノピラノースが使用される。

【0036】以上説明したように、本発明の¹⁹F 標識有機化合物の製造方法は、ホスホニウム塩の含有量が0.5ないし1.6 mmol/g の範囲内であるホスホニウム樹脂を使用している。このホスホニウム樹脂は、親水基であるホスホニウム塩の密度が低い、親水性が低い、すなわち親油性（疎水性）が高い。このため、ホスホニウム樹脂に捕集された¹⁹F フッ化物イオン（活性点）の近傍での水分子量が減少し、反応性に優れた試薬アニオンが生成する。また、ホスホニウム樹脂の親油性が高いと基質 X-R の樹脂内への拡散が円滑に行われる。これらの結果、¹⁹F 標識有機化合物の反応収率が向上する。

【0037】また、このホスホニウム樹脂は親水性が低い、水、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒に対する膨潤度が低い。例えば、従来の市販のメリフィールド樹脂から合成した4-アミノピリジニウム樹脂（活性基；ピリジニウム塩含有量1.2 mmol/g）の溶媒取込量は、アセトニトリルの場合0.6 g/g であり、水の場合1.1 g/g である。これに対して、本発明の活性基としてホスホニウム塩を0.5～

1. 6mmol/gの範囲内で含有するホスホニウム樹脂の溶媒取込量は、アセトニトリルの場合0.3g/g以下であり、水の場合0.5g/g以下である。また、ホスホニウム樹脂の上のホスホニウム塩の密度が低いので極性溶媒の流動を妨げる立体障害が少ない。このため、カラムの背圧の上昇が防止され、極性溶媒の流動性が良好である。また、ホスホニウム樹脂は収縮も起き難いため、カラム効率の低下も起こし難い。このようにホスホニウム塩の含有量が0.5ないし1.6mmol/gの範囲内であるホスホニウム樹脂は、取り扱い易く、カラム容器に充填して使用するのに適している。さらに、繊維状陽イオン交換樹脂を使用する必要が無いので製造コストを低減できる。また、繊維状陽イオン交換樹脂の混合による収率低下のおそれもない。

【0038】以上説明した通り、本発明の¹⁸F標識有機化合物の製造方法は、ホスホニウム塩含有量が0.5ないし1.6mmol/gの範囲内であるホスホニウム樹脂を用いる。これにより、当該樹脂の活性点の近傍での反応性を高め、基質の樹脂内への拡散を円滑にすることにより、反応収率を向上することができる。この結果、基質を樹脂を充填したカラムに1回通過させるだけで高い収率で¹⁸F標識有機化合物を得ることができる。また、ホスホニウム塩含有量が低いため、当該樹脂は親水性が低いので、極性溶媒による膨潤および収縮を防止し、極性溶媒の流動性を改善できる。この結果、高い¹⁸F]フッ化物イオンの捕集率を維持し、カラム効率を向上できる。また、繊維状陽イオン交換樹脂を添加する必要が無いので製造コストを低減することができる。

【0039】より具体的には、本発明の¹⁸F標識有機化合物の製造方法により、例えばPET用の重要な¹⁸F]フッ化物イオンで標識した放射性薬品(具体的には、¹⁸F]FDG等)を経済的に製造することができる。

【0040】

【実施例】以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

実施例1

ホスホニウム塩含有量約0.6mmol/gである、下式(3)で示されるホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩(活性基;トリブチルホスホニウム、対イオンZ;炭酸水素イオン、n=1)をJ. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828 (1981)

IR: ν (cm⁻¹) 3079.80 3058.59 3025.80 3002.66 2925.52 2854.17
1941.99 1870.64 1803.14 1743.36 1629.57 1602.58
1492.65 1450.22 1375.01 1184.09 1155.17 1095.38
1070.31 1027.89 973.89 906.39 836.96 757.90
700.04 539.98

3079.80 芳香族C-H伸縮振動

3058.59

3025.80

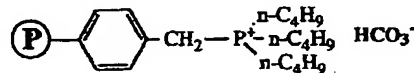
2925.52

メチレンC-H伸縮振動

0) 記載の方法に従って以下のように作成した。

【0041】

【化6】



(3)

(P) は、架橋クロロメチルスチレン-スチレン共重合担体を示す。

【0042】600mlの水にゼラチン2.0g、ホウ酸7.4g、ポリアミンスルホン-A(日東紡績製)20g、亜硝酸ナトリウム0.4gを溶解したものに、pH9まで25%水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。43.1gのスチレン、7.6gのp-クロロメチルスチレン、4.7gの工業用ジビニルベンゼンの混合物に0.46gのアゾビスイソブチロニトリルを溶解した有機相と前記水相を1リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約400rpmの撹拌条件下、16時間重合させた。反応終了後、得られたポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで十分洗浄した後70℃で減圧乾燥し、10%のp-クロロメチルスチレン単位を含む4%ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率84%で得た。得られたビーズ状の架橋ポリマー40g、トリ-n-ブチルホスフィン10.9g、1,2-ジクロロプロパン250mlを500mlの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下還流温度で20時間撹拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで十分洗浄した後、70℃で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂

(3)の塩化物(対イオンZ;塩化物イオン)45.4gを得た。この生成物の塩化物イオンをJ. Am. Chem. Soc. 103, 3821 (1981)に記載されているホルハルト法により滴定し、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、0.59mmol/gであった。このホスホニウム塩含有量0.59mmol/gのホスホニウム樹脂(3)の塩化物を、1.0M炭酸水素ナトリウムで濯ぐことにより塩化物イオンを炭酸水素イオンに転化して、ホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩を得た。得られたホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩の物理的データは以下のようであった。

【0043】

倍音振動または結合振動吸収帯

50 1803.14

1743.36
1602.58 芳香環伸縮による面内骨格振動
1492.65
1450.22
1400~800 指紋領域
757.90 芳香族C-H面外変角振動
700.04
・P-C-H, 由来の特性吸収
C-P伸縮振動 780~760
・鎖状C-H, 由来の特性吸収

| | C | H | P | O |
|---------|-------|------|------|------|
| 割合(重量%) | 87.11 | 7.97 | 0.04 | 3.38 |

【0045】上述のホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩30mgを充填したカラムに37ギガバクレルの ^{19}F フッ化物イオン含有水4mlを通し、 ^{19}F フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約99%であった。その後、アセトニトリル2.5mlを2回通すことにより ^{19}F フッ化物イオンを活性化した。次に1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホラー β -D-マンノピラノース20mgを1mlのアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃に加温した活性化されたホスホニウム樹脂(3)を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1M塩酸1mlを添加し、110℃で約10分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂(バイオラドAG11A8)に通して、塩酸を除去して、精製 ^{19}F DCを得た。 ^{19}F DCの分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。カラムにはLichrosorb-NH₂(登録商標;メルク社)を、溶離液にはアセトニトリル/水(95:5)混合液を用いて、流速1ml/分で行った。 ^{19}F DCの溶出時間は3.9分であり、J. Nucl. Med. 27:235-238(1986)に示されたデータと一致していた。合成時間は約33分、収率は約71%であった。なお、収率は下式に従って求めた。

【0046】収率(%) = [生成物の ^{19}F 放射能総量] / [反応前の ^{19}F 放射能総量] × 100

実施例2

ホスホニウム塩含有量約1.6mmol/gである、式(3)で示されるホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩(活性基;トリブチルホスホニウム、対イオンZ:炭酸水素イオン、n=1)をJ. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828(1980)記載の方法に従って以下のように作成した。

【0047】600mlの水にゼラチン2.0g、ホウ

C-H伸縮振動 2940~2915
2885~2845
骨格振動 725~720
730~725
・C-C-H, 由来の特性吸収
C-H変角振動 1470~1435
元素分析:
【0044】
【表1】

酸7.4g、ポリアミンスルホン-A(日東紡績製)20g、亜硝酸ナトリウム0.4gを溶解したものに、pH9まで25%水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。32.7gのスチレン、22.8gのp-クロロメチルスチレン、4.7gの工業用ジビニルベンゼンの混合物に0.50gのアゾビスイソブチロニトリルを溶解した有機相と前記水相を1リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約400rpmの撹拌条件下、16時間重合させた。反応終了後、得られたポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで十分洗浄した後70℃で減圧乾燥し、30%のプロモブチルスチレン単位を含む4%ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率73%で得た。得られたビーズ状の架橋ポリマー40g、トリ-n-ブチルホスフィン30.2g、1,2-ジクロロプロパン250mlを500mlの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下還流温度で20時間撹拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで十分洗浄した後、70℃で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂(3)の塩化物(対イオンZ:塩化物イオン)58.6gを得た。この生成物の臭化物イオンをJ. Am. Chem. Soc. 103, 3821(1981)に記載されているホルハルト法により滴定し、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、1.57mmol/gであった。

【0048】このホスホニウム塩含有量1.57mmol/gのホスホニウム樹脂(3)の塩化物を、1.0M炭酸水素ナトリウムで濯ぐことにより塩化物イオンを炭酸水素イオンに転化して、ホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩を得た。得られたホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩の物理的データは以下のものであった。

元素分析:

【0049】

【表2】

| | C | H | P | O |
|---------|-------|------|------|------|
| 割合(重量%) | 85.91 | 7.71 | 0.11 | 4.33 |

【0050】上述のホスホニウム樹脂(3)の炭酸水素塩30mgを充填したカラムに37ギガバクレルの ^{19}F

F] フッ化物イオン含有水4mlを通し、[¹⁹F] フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約99%であった。その後、アセトニトリル2.5mlを2回通すことにより[¹⁹F] フッ化物イオンを活性化した。次に1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホール-β-D-マンノピラノース20mgを1mlのアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃に加温した活性化されたホスホニウム樹脂(3)を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1M塩酸1mlを添加し、110℃で約10分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂(バイオラドAG11A8)に通して、塩酸を除去して、精製¹⁹FDGを得た。¹⁹FDGの分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。カラムにはLichrosorb-NH₂(登録商標;メルク社製)を、溶離液にはアセトニトリル/水(95:5)混合液を用いて、流速1ml/分で行った。[¹⁹F] FDGの溶出時間は3.9分であり、J. Nucl. Med. 27:235-238(1986)に示されたデータと一致していた。合成時間は約35分、収率は約73%であった。

[0051] 実施例3

ホスホニウム塩含有量約0.7mmol/gである、下式(4)で示されるホスホニウム樹脂(4)の炭酸塩(活性基;トリブチルホスホニウム、対イオンZ⁻;炭酸イオン、n=4)を、J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828(1980)記載の方法に従って以下のように作成した。

[0052]

[化7]



(4)

(P) は、架橋プロモブチルスチレン-スチレン共重合担体を示す。

| | | | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| IR: ν (cm ⁻¹) | 3079.80 | 3058.59 | 3025.80 | 3002.66 | 2925.52 | 2854.17 |
| | 1941.99 | 1870.64 | 1803.14 | 1743.36 | 1629.57 | 1602.58 |
| | 1492.65 | 1450.22 | 1375.01 | 1184.09 | 1155.17 | 1095.38 |
| | 1070.31 | 1027.89 | 973.89 | 906.39 | 836.96 | 757.90 |
| | 700.04 | 539.98 | | | | |

| | | | |
|---------|----------------|----------|------------------------------|
| 3079.80 | 芳香族C-H伸縮振動 | 1602.58 | 芳香環伸縮による面内骨格振動 |
| 3058.59 | | 1492.65 | |
| 3025.80 | | 1450.22 | |
| 2925.52 | メチレンC-H伸縮振動 | 1400~800 | 指紋領域 |
| 2854.17 | | 757.90 | 芳香族C-H面外変角振動 |
| 1941.99 | 倍音振動または結合振動吸収帯 | 700.04 | |
| 1870.64 | | | ・P-CH ₂ : 由来の特性吸収 |
| 1803.14 | | | C-P伸縮振動 780~760 |
| 1743.36 | | | ・鎖状CH ₂ : 由来の特性吸収 |

[0053] 600mlの水にゼラチン2.0g、ホウ酸7.4g、ポリアミンスルホン-A(日東紡績製)20g、亜硝酸ナトリウム0.4gを溶解したものに、pH9まで25%水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。89.9gのスチレン、23.9gの4-ブロモブチルスチレン、4.7gの工業用ジビニルベンゼンの混合物に0.99gのアソビスイソブチロニトリルを溶解した有機相と前記水相を1リットルの三つろフラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約450rpmの撹拌条件下、16時間重合させた。反応終了後、得られたポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで十分洗浄した後70℃で減圧乾燥し、10%のプロモブチルスチレン単位を含む2%ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率78%で得た。

[0054] 得られたビーズ状の架橋ポリマー20g、トリ-n-ブチルホスフィン10.0g、塩化ベンゼン(クロロベンゼン)250mlを500mlの三つろフラスコに入れ、窒素雰囲気下100℃で30時間撹拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで十分洗浄した後、70℃で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂(4)の臭化物(対イオンZ⁻;臭化物イオン)23.2gを得た。この生成物の臭化物イオンをJ. Am. Chem. Soc. 103, 3821(1981)に記載されているホルハルト法により滴定して、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、0.68mmol/gであった。

[0055] このホスホニウム塩含有量0.68mmol/gのホスホニウム樹脂(4)の臭化物を、1.8M炭酸カリウムで濯ぐことにより臭化物イオンを炭酸イオンに転化して、ホスホニウム樹脂(4)の炭酸塩を得た。

[0056] 得られたホスホニウム樹脂(4)の炭酸塩の物理的データは以下のものであった。

15

C-H伸縮振動 2940~2915

2885~2845

骨格振動 725 ~720

730 ~725

・ C-C H, 由来の特性吸収

| | C | H | P | O |
|---------|-------|------|------|------|
| 割合(重量%) | 86.04 | 7.95 | 0.04 | 2.01 |

【0058】上述のホスホニウム樹脂(4)の炭酸塩20mgを充填したカラムに37ギガバクレルの ^{18}F フッ化物イオン含有水4mlを通し、 ^{18}F フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約99%であった。その後、アセトニトリル2.5mlを2回通すことにより ^{18}F フッ化物イオンを活性化した。次に1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル- β -D-マンノピラノース20mgを1mlのアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃に加熱した活性化されたホスホニウム樹脂(4)を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1M塩酸1mlを添加し、110℃で約10分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂(バイオラド社製AG11A8)に通して、塩酸を除去して、精製 ^{18}F FDGを得た。 ^{18}F FDGの分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。カラムにはLichrosorb-NH₂(登録商標;メルク社製)を、溶離液にはアセトニトリル/水(95:5)混合液を用いて、流速1ml/分で行った。

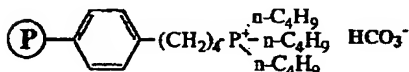
【0059】 ^{18}F FDGの溶出時間は3.9分であり、J Nucl Med 27:235-238(1986)に示されたデータと一致していた。合成時間は、約35分、収率は約78%であった。

【0060】実施例4

ホスホニウム塩含有量約1.6mmol/gである、下式(5)で示されるホスホニウム樹脂(5)の炭酸水素塩(活性基;トリブチルホスホニウム、対イオンZ⁻;炭酸水素イオン、n=4)をJ. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828(1980)記載の方法に従って以下のように作成した。

【0061】

【化8】



(5)

(P) は、架橋プロモブチルスチレン-スチレン共重合体を示す。

| | C | H | P | O |
|---------|-------|------|------|------|
| 割合(重量%) | 86.51 | 7.91 | 0.11 | 4.51 |

16

C-H変角振動 1470~1435

元素分析:

【0057】

【表3】

【0062】600mlの水にゼラチン2.0g、ホウ酸7.4g、ポリアミンスルホン-A(日東紡績製)20g、亜硝酸ナトリウム0.4gを溶解したものに、pH9まで25%水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。32.7gのスチレン、35.9gの4-プロモブチルスチレン、4.7gの工業用ジビニルベンゼンの混合物に0.61gのアゾビスイソブチロニトリルを溶解した有機相と前記水相を1リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約400rpmの撹拌条件下、16時間重合させた。反応終了後、得られたポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで十分洗浄した後70℃で減圧乾燥し、30%のプロモブチルスチレン単位を含む4%ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率79%で得た。得られたビーズ状の架橋ポリマー40g、トリ-n-ブチルホスフィン24.8g、1,2-ジクロロプロパン250mlを500mlの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下還流温度で20時間撹拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで十分洗浄した後、70℃で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂(5)の臭化物(対イオンZ⁻;臭化物イオン)58.4gを得た。この生成物の臭化物イオンをJ. Am. Chem. Soc. 103, 3821(1981)に記載されているホルハルト法により滴定し、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、1.56mmol/gであった。

【0063】このホスホニウム塩含有量1.56mmol/gのホスホニウム樹脂(5)の臭化物を1.0M炭酸水素ナトリウムで濯ぐことにより臭化物イオンを炭酸水素イオンに転化して、ホスホニウム樹脂(5)の炭酸水素塩を得た。得られたホスホニウム樹脂(5)の炭酸水素塩の物理的データは以下のものであった。

40 元素分析:

【0064】

【表4】

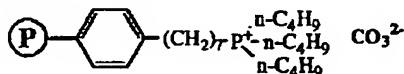
【0065】 上述のホスホニウム樹脂 (5) の炭酸水素塩 30mg を充填したカラムに 37 ギガベクレルの $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオン含有水 4ml を通し、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約 99% であった。その後、アセトニトリル 2.5ml を 2 回通すことにより $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを活性化した。次に 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル- β -D-マンノピラノース 20mg を 1ml のアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃に 10 加温した活性化されたホスホニウム樹脂 (5) を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1M 塩酸 1ml を添加し、110℃で約 10 分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂 (バイオラド AG11A8) に通して、塩酸を除去して、精製 18FDG を得た。 ^{18}F FDG の分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。カラムには Lichrosorb-NH₂ (登録商標; メルク社製) を、溶離液にはアセトニトリル/水 (95:5) 混合液を用いて、流速 1ml/分で行った。この液体クロマトグラフィーの結果を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、 $[^{18}\text{F}]$ FDG の溶出時間は 3.9 分であり、J. Nucl. Med. 27:235-238 (1986) に示されたデータと一致していた。合成時間は約 35 分、収率は約 84% であった。

【0066】 実施例 5

ホスホニウム塩含有量約 1.2mmol/g である、式 (6) で示されるホスホニウム樹脂の炭酸塩 (活性基; トリヘプチルホスホニウム、対イオン Z⁻; 炭酸イオン、n=7) を、J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828 (1980) 記載の方法に従って以下のように作成した。

【0067】

【化 9】



(6)

(P) は、架橋プロモヘプチルスチレン-スチレン共重合担体を示す。

| | C | H | P | O |
|----------|-------|------|------|------|
| 割合 (重量%) | 86.34 | 7.41 | 0.07 | 2.50 |

【0073】 上述のホスホニウム樹脂 (6) の炭酸塩 20mg を充填したカラムに 37 ギガベクレルの $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオン含有水 4ml を通し、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約 99% であった。その後、アセトニトリル 2.5ml を 2 回通すことにより $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを活性化した。次に 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル- β -D-マンノピラノース 20mg を 1

【0068】 600ml の水にゼラチン 2.0g、ホウ酸 7.4g、ポリアミンスルホン-A (日東紡績製) 20g、亜硝酸ナトリウム 0.4g を溶解したものに、pH9 まで 25% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。79.5g のスチレン、56.2g の 4-ブロモヘプチルスチレン、4.7g の工業用ジビニルベンゼンの混合物に 1.17g のアゾビスイソブチロニトリルを溶解した有機相と前記水相を 1 リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約 450rpm の攪拌条件下、16 時間重合させた。反応終了後、得られたポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで十分洗浄した後 70℃で減圧乾燥し、20% のプロモヘプチルスチレン単位を含む 2% ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率 80% で得た。

【0069】 得られたビーズ状の架橋ポリマー 20g、トリ-n-ブチルホスフィン 8.6g、塩化ベンゼン 250ml を 500ml の三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下 100℃で 30 時間攪拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで十分洗浄した後、70℃で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂

(6) の臭化物 (対イオン Z⁻; 臭化物イオン) 26.4g を得た。この生成物の臭化物イオンを J. Am. Chem. Soc. 103, 3821 (1981) に記載されているホルハルト法により滴定して、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、1.20mmol/g であった。

【0070】 このホスホニウム塩含有量 1.20mmol/g のホスホニウム樹脂 (6) の臭化物を、1.8M 炭酸カリウムで濯ぐことにより臭化物イオンを炭酸イオンに転化して、ホスホニウム樹脂 (6) の炭酸塩を得た。

【0071】 得られたホスホニウム樹脂 (6) の炭酸塩の物理的データは以下のようであった。

元素分析

【0072】

【表 5】

ml のアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃に加温した活性化されたホスホニウム樹脂 (6) を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1M 塩酸 1ml を添加し、110℃で約 10 分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂 (バイオラド社製 AG11A8) に通して、塩酸を除去して、精製 $[^{18}\text{F}]$ FDG を得た。 $[^{18}\text{F}]$ FDG の分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。

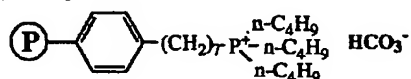
カラムには Lichrosorb-NH₂ (登録商標; メルク社製) を、溶離液にはアセトニトリル/水 (9:5) 混合液を用いて、流速 1 ml/分で行った。 [¹⁸F] FDG の溶出時間は 3.9 分であり、J. Nucl. Med. 27: 235-238 (1986) に示されたデータと一致していた。合成時間は約 34 分、収率は約 80% であった。

【0074】実施例 6

ホスホニウム塩含有量約 1.6 mmol/g である、下式 (7) で示されるホスホニウム樹脂 (7) の炭酸水素塩 (活性基; トリブチルホスホニウム、対イオン Z⁻; 炭酸水素イオン、n=7) を J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828 (1980) 記載の方法に従って以下のように作成した。

【0075】

【化 10】



(7)

(P) は、架橋プロモヘプチルスチレン-スチレン共重合担体を示す。

【0076】600 ml の水にゼラチン 2.0 g、ホウ酸 7.4 g、ポリアミンスルホン-A (日東紡績製) 20 g、亜硝酸ナトリウム 0.4 g を溶解したものに、pH 9 まで 25% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。32.7 g のスチレン、42.2 g の 7-プロモヘプチルスチレン、4.7 g の工業用

ジビニルベンゼンの混合物に 0.66 g のアゾビスイソブチロニトリルを溶解した有機相と前記水相を 1 リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約 400 rpm の撹拌条件下、16 時間重合させた。反応終了後、得られたポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで十分洗浄した後 70℃ で減圧乾燥し、30% のプロモヘプチルスチレン単位を含む 4% ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率 77% で得た。得られたビーズ状の架橋ポリマー 40 g、トリ-n-ブチルホスフィン 18.7 g、1,2-ジクロロプロパン 250 ml を 500 ml の三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下還流温度で 20 時間撹拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで十分洗浄した後、70℃ で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂 (7) の臭化物 (対イオン Z⁻; 臭化物イオン) 58.2 g を得た。この生成物の臭化物イオンを J. Am. Chem. Soc. 103, 3821 (1981) に記載されているホルハルト法により滴定し、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、1.55 mmol/g であった。

【0077】このホスホニウム塩含有量 1.55 mmol/g のホスホニウム樹脂 (7) の臭化物を 1.0 M 炭酸水素ナトリウムで濯ぐことにより臭化物イオンを炭酸水素イオンに転化して、ホスホニウム樹脂 (7) の炭酸水素塩を得た。得られたホスホニウム樹脂 (7) の炭酸水素塩の物理的データは以下のものであった。

元素分析:

【0078】

【表 6】

| | C | H | P | O |
|----------|-------|------|------|------|
| 割合 (重量%) | 85.81 | 7.83 | 0.10 | 4.21 |

【0079】上述のホスホニウム樹脂 (7) の炭酸水素塩 30 mg を充填したカラムに 37 ギガヘクレルの [¹⁸F] フッ化物イオン含有水 4 ml を通し、[¹⁸F] フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約 99% であった。その後、アセトニトリル 2.5 ml を 2 回通すことにより [¹⁸F] フッ化物イオンを活性化した。次に 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホール-β-D-マンノピラノース 20 mg を 1 ml のアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃ に加温した活性化されたホスホニウム樹脂 (7) を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1 M 塩酸 1 ml を添加し、110℃ で約 10 分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂 (バイオラド AG11A8) に通して、塩酸を除去して、精製 [¹⁸F] FDG を得た。 [¹⁸F] FDG の分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。カラムには Lichrosorb-NH₂ (登録商標; メルク社製) を、溶離液にはアセトニトリル/水 (9:5) 混合液を用いて、流速 1 ml/分で行った。 [¹⁸F] F

DG の溶出時間は 3.9 分であり、J. Nucl. Med. 27: 235-238 (1986) に示されたデータと一致していた。合成時間は約 32 分、収率は約 85% であった。

【0080】比較例 1

ホスホニウム塩含有量約 0.4 mmol/g である、上記式 (4) で示されるホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩 (活性基: トリブチルホスホニウム、対イオン Z⁻: 炭酸イオン、n=4) を、J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828 (1980) 記載の方法に従って以下のように作成した。

【0081】600 ml の水にゼラチン 2.0 g、ホウ酸 7.4 g、ポリアミンスルホン-A (日東紡績製) 20 g および亜硝酸ナトリウム 0.4 g を溶解したものに、pH 9 まで 25% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。95.1 g のスチレン、12.0 g の 4-プロモヘプチルスチレン、4.7 g の工業用ジビニルベンゼンの混合物に 0.93 g のアゾビスイソブチロニトリルを溶解して有機相を調製した。この

有機相と先に調製した水相を 1 リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約 450 rpm の攪拌条件下で 16 時間重合させた。反応終了後、ポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで充分洗浄した後 70℃ で減圧乾燥し、5% のプロモブチルスチレン単位を含む 2% ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率 83% で得た。

【0082】得られたビーズ状の架橋ポリマー 20 g、トリ-n-ブチルホスフィン 27.0 g、塩化ベンゼン 250 ml を 500 ml の三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下 100℃ で 30 時間攪拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで充分洗浄した後、70℃ で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂 (4) の臭化物 (対イオン Z; 臭化物イオン) 21.8 g を得た。この生成物の臭化物イオンを J. Am. Ch

| | C | H | P | O |
|----------|-------|------|------|------|
| 割合 (重量%) | 87.36 | 7.33 | 0.03 | 1.05 |

【0086】上述のホスホニウム塩含有量約 0.4 mmol/g であるホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩 20 mg を充填したカラムに 37 ギガベクレルの [¹⁸F] フッ化物イオン含有水 4 ml を通し、[¹⁸F] フッ化物イオンを捕集させた。捕集率は約 43% であった。

【0087】比較例 2

ホスホニウム塩含有量約 1.7 mmol/g である、上記式 (4) で示されるホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩 (活性基: トリブチルホスホニウム、対イオン Z: 炭酸イオン、n=4) を、J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3821-3828 (1980) 記載の方法に従って以下のように作成した。

【0088】600 ml の水にゼラチン 2.0 g、ホウ酸 7.4 g、ポリアミンスルホン酸-A (日東紡績製) 20 g および亜硝酸ナトリウム 0.4 g を溶解したものに、pH 9 まで 25% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて懸濁重合用の水相を調製した。69.1 g のスチレン、71.7 g の 4-プロモブチルスチレン、4.7 g の工業用ジビニルベンゼンの混合物に 1.21 g のアソビスイソブチロニトリルを溶解して有機相を調製した。この有機相と先に調製した水相を 1 リットルの三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下、70℃、約 450 rpm の攪拌条件下で 16 時間重合させた。反応終了後、ポリマービーズをガラスフィルター上に分離し、水、アセトンで充分洗浄した後 70℃ で減圧乾燥し、30% のプロモブ

| | C | H | P | O |
|----------|-------|------|------|------|
| 割合 (重量%) | 84.11 | 7.72 | 0.13 | 3.93 |

【0093】上述のホスホニウム塩含有量約 1.7 mmol/g であるホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩 20 mg を充填したカラムに 37 ギガベクレルの [¹⁸F] フッ化物イオン含有水 4 ml を通し、[¹⁸F] フッ化物イオ

em. Soc. 103, 3821 (1981) に記載されているホルハルト法により滴定して、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、0.41 mmol/g であった。

【0083】このホスホニウム塩含有量 0.41 mmol/g のホスホニウム樹脂 (4) の臭化物を、1.8 M 炭酸カリウムで濯ぐことにより臭化物イオンを炭酸イオンに転化して、ホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩を得た。

【0084】得られたホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩の物理的データは以下のものであった。

元素分析

【0085】

【表 7】

チルスチレン単位を含む 2% ジビニルベンゼン架橋ポリマーを収率 85% で得た。

【0089】得られたビーズ状の架橋ポリマー 20 g、トリ-n-ブチルホスフィン 12.5 g、塩化ベンゼン 250 ml を 500 ml の三つ口フラスコに入れ、窒素雰囲気下 100℃ で 30 時間攪拌した。冷却後ろ過でポリマービーズを分離し、アセトン、メタノールで充分洗浄した後、70℃ で減圧乾燥して、ホスホニウム樹脂 (4) の臭化物 (対イオン Z; 臭化物イオン) 30.3 g を得た。この生成物の臭化物イオンを J. Am. Chem. Soc. 103, 3821 (1981) に記載されているホルハルト法により滴定して、ホスホニウム塩の含有量を求めたところ、1.68 mmol/g であった。

【0090】このホスホニウム塩含有量 1.68 mmol/g のホスホニウム樹脂 (4) の臭化物を、1.8 M 炭酸カリウムで濯ぐことにより臭化物イオンを炭酸イオンに転化して、ホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩を得た。

【0091】得られたホスホニウム樹脂 (4) の炭酸塩の物理的データは以下のものであった。

元素分析

【0092】

【表 8】

ンを捕集させた。捕集率は約 99% であった。その後、アセトニトリル 2.5 ml を 2 回通すことにより

[¹⁸F] フッ化物イオンを活性化した。次に 1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロ

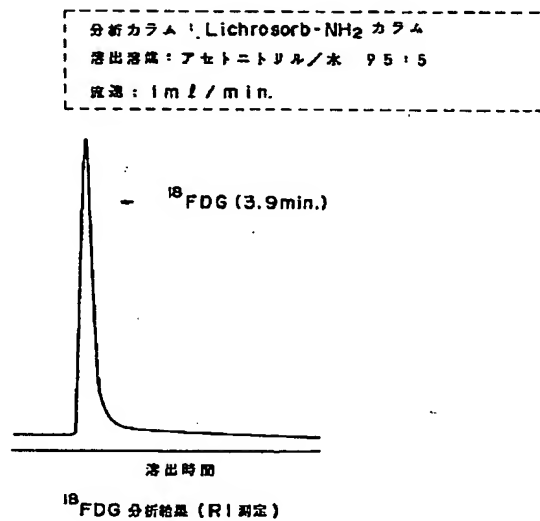
メタンスルホンル-β-D-マンノピラノース 20mg を 1ml のアセトニトリルに溶解した溶液を、100℃ に加温した活性化されたホスホニウム樹脂 (4) を充填したカラムに通過させることにより求核置換反応を行った。その後、1M塩酸 1ml を添加し、110℃ で約 10 分間加水分解した。得られた生成物を塩酸除去用のイオン遅延樹脂 (パイオラド社製 AG11A8) に通して、塩酸を除去して、精製 [¹⁸F] FDG を得た。[¹⁸F] FDG の分析は、液体クロマトグラフィーにより行った。カラムには Lichrosorb-NH₂ (登録 10

商標;メルク社製)を、溶離液にはアセトニトリル/水 (95:5) 混合液を用いて、流速 1ml/分で行った。[¹⁸F] FDG の溶出時間は 3.9 分であり、J Nucl Med 27:235-238 (1986) に示されたデータと一致していた。合成時間は、約 36 分、収率は約 61% であった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の実施例における [¹⁸F] FDG の液体クロマトグラフィーの結果を示す特性図。

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 門脇 琢哉
 東京都千代田区丸の内一丁目 1 番 2 号 日
 本鋼管株式会社内

(72)発明者 友井 正男
 神奈川県横浜市緑区鴨居 6 丁目 14-14